

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SINÉRGICA DE ACECLOFENACO Y
BETAMETASONA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR DE AFECCIONES
REUMÁTICAS O DOLOR POSTQUIRÚRGICO**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el campo técnico de la industria farmacéutica, ya que tiene por objeto proporcionar una composición farmacéutica que comprende la combinación farmacéutica sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo AINE, constituido por el principio activo aceclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y
10 un agente antiinflamatorio esteroide del grupo de los corticoesteroides como lo es el principio activo betametasona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma seleccionada de fosfato o dipropionato, además de vehículos, excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, formulada en solución para ser aplicada en forma inyectable intramuscular o intravenosa. Dicha combinación está indicada para el control y tratamiento
15 del dolor de afecciones reumáticas o dolor postquirúrgico.

La combinación de los principios activos anteriormente mencionados produce un mayor efecto terapéutico cuando son aplicados en conjunto en una sola unidad de dosis a diferencia que cuando estos son administrados de forma independiente, generando beneficios; menor dosis administrada, mayor efecto terapéutico y menores efectos
20 adversos.

ANTECEDENTES

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, como tal, personal e intransferible, aunque comunicable. Dicha experiencia es única, irrepetible, y trascendente.
25 En ella se conjugan mecanismos neurofisiológicos, psicológicos, de comportamiento y culturales. Definido así, el dolor es un problema multidimensional, psicofísico y sociocultural que trasciende al paciente, a la familia y a toda la sociedad.

Se han propuesto varias definiciones de dolor, sin embargo, fue hasta 1960 que se consideró como una respuesta sensorial al daño tisular y en ese entonces existía poca

información acerca de su componente afectivo. En 1979 La Organización Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) lo define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial que puede describirse en términos de la magnitud del daño.

- 5 Hasta la fecha esta definición de dolor se considera la más adecuada, ya que presenta un cambio con respecto a las anteriores al introducir dos nuevos conceptos:

- a). Considera que el dolor no es sólo una respuesta sensorial al daño tisular, sino que está integrada además por componentes emocionales y subjetivos.
- b). Puede producirse sin causa somática que lo justifique.

10 NOCICEPCIÓN

El dolor se inicia en los receptores especiales o nociceptores, que se encuentran repartidos por todo el cuerpo. Estos receptores transmiten la información en forma de impulsos nerviosos eléctricos que son enviados a la médula espinal a lo largo de las vías nerviosas y luego hacia el cerebro. En ocasiones la señal provoca una respuesta refleja al alcanzar la

15 médula espinal; cuando ello ocurre, la señal es inmediatamente reenviada por los nervios motores hasta el punto original del dolor, provocando la contracción muscular.

La señal de dolor también llega al cerebro, donde se procesa e interpreta como tal y entonces interviene la conciencia individual al darse cuenta de ello.

El dolor puede clasificarse de diferentes maneras, por ejemplo, por el tiempo de evolución, como agudo o crónico; por su origen, como neoplásico o no neoplásico, entre otras. Esta

20 división tiene implicación en torno a la etiología, fisiopatología y sintomatología. Sin embargo, quizás de mayor importancia son los aspectos de tipo diagnóstico y terapéutico.

En la actualidad existen muchos problemas de salud que por su magnitud o trascendencia adquieren gran relevancia para la Salud Pública. En este sentido, existe un conjunto de

25 enfermedades que tienen en común la afectación del sistema músculo-esquelético y de las cuales pocas veces se mencionan entre los profesionales de la salud, debido que en la mayoría de los casos se suele pensar que son enfermedades que afectan poco o nada nuestra vida cotidiana o que son privativas de personas longevas.

Las afecciones al sistema músculo-esquelético se denominan generalmente como enfermedades reumáticas y son más frecuentes de lo que se llega a suponer. En México, respecto a la demanda de servicios, las enfermedades reumáticas representan la tercera causa de consulta a nivel de medicina general (16%). Las enfermedades reumáticas ocupan el primer lugar como causa de incapacidad permanente por enfermedad general, de acuerdo con lo mencionado previamente y según los datos del INEGI respecto a la población a 1995 de aproximadamente 93 millones. En nuestro País deben de existir entre 270,000 a 900,000 pacientes con artritis reumatoide y alrededor de 6,000,000 de personas con enfermedad articular degenerativa (Reumatología). Dicho lo anterior, las enfermedades reumáticas tienen un grave impacto y que podría agravarse si se le añaden otros problemas de salud comunes como la obesidad, que en México adquiere niveles epidémicos.

Las enfermedades reumáticas están entre las principales causas de incapacidad. Varían en gravedad, desde dolores leves en las articulaciones y las estructuras asociadas (como músculos, tendones, ligamentos) hasta alteraciones graves que pueden poner en peligro la vida. Por lo tanto, la reumatología cubre un amplio rango de enfermedades, algunas se mencionan a continuación: Artritis reumatoide; Osteoartritis; Espondilitis anquilosante; Bursitis; Tendinitis; Sinovitis; Dolor en la región lumbar (lumbago); Artropatías por cristales (como la gota); Artritis psoriática.

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria autoinmune, que afecta al tejido conectivo e incluye a varias articulaciones. Es una patología progresiva altamente incapacitante y predomina en pacientes de género femenino.

Se estima que el 10% de la población mundial desarrolla en el transcurso de su vida alguna enfermedad reumática. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en su reporte mundial para la salud presentado en 1998, aproximadamente 190 millones de personas padecen enfermedades articular degenerativa y 16.5 millones artritis reumatoide. Se considera que la prevalencia mundial de la artritis reumatoide es del 1% (0.3–2.1%). Mientras que el 15% de los varones y el 25% de las mujeres mayores de 60 años de edad, tienen enfermedad articular degenerativa sintomática.

Los síntomas clínicos más frecuentes son: artralgias, rigidez de predominio matutino, cansancio, pérdida de peso y febrícula. Puede haber clínica de síndrome de túnel del carpo. Puede comenzar en los pies y en las articulaciones metatarsofalángicas.

La osteoartritis, la forma más frecuente de artritis, es una enfermedad crónica y degenerativa de las articulaciones que afecta principalmente a los adultos de edad media y avanzada.

La osteoartritis se caracteriza por la desintegración del cartílago de las articulaciones y el hueso adyacente en el cuello, la parte baja de la espalda, las rodillas y, o los dedos de las manos.

Esta artropatía se caracteriza por la degeneración del cartílago y la hipertrofia de hueso en bordes articulares, por lo general la inflamación es mínima

La Osteoartritis. Se ha dividido principalmente en 2:

PRIMARIA: La cual afecta principalmente algunas o todas las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) y con menor frecuencia las articulaciones interfalángicas proximales (nódulos de Bouchard), las articulaciones metacarpofalángicas y carpometacarpianas del pulgar, cadera, rodilla, articulación metatarsofalángica del primer orjejo, y las porciones cervical y lumbar de la columna vertebral

SECUNDARIA: Esta puede desarrollarse en cualquier articulación como secuela de la lesión articular resultante de causas intraarticulares, incluso artritis reumatoide y extraarticulares.

La lesión puede ser aguda como en una fractura, crónica como la debida a un sobreuso ocupacional de una articulación, a una enfermedad metabólica (por ejemplo, Hiperparatiroidismo, hemocromatosis, ocronosis).

Como incidencia secundaria, la Obesidad constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de la osteoartritis de rodilla y probablemente también para la de cadera. El síntoma más frecuente de la osteoartritis es el dolor tras el exceso de utilización o la inactividad prolongada de la articulación. Este tiene un inicio insidioso, al principio hay rigidez articular, la cual rara vez dura más de 15 minutos, más tarde se desarrolla dolor al movimiento de la articulación afectada, el cual empeora con la actividad, al cargar peso y se

alivia con el reposo, la deformidad puede ser mínima o no existir. Sin embargo, el crecimiento óseo de las articulaciones interfalángicas es notable, y son frecuentes la contractura de flexión y la deformidad en varo de la rodilla. No hay anquilosis, pero es frecuente la limitación del movimiento de la articulación o articulaciones afectadas. Con frecuencia se puede sentir una crepitación tosca en la articulación afectada, el derrame articular y otros signos de inflamación son leves.

La Espondilitis Anquilosante o Anquilopoyética (EA) es una enfermedad reumática que causa inflamación de las articulaciones de la columna vertebral y de las sacroileacas. Se suele manifestar con fases de dolor lumbar que puede afectar a toda la columna y a las articulaciones periféricas y ocasiona dolor en la columna y en las articulaciones, rigidez vertebral, pérdida de movilidad y deformidad articular progresiva. Puede acompañarse de manifestaciones extraarticulares, como inflamación en los ojos o en las válvulas del corazón.

Suele manifestarse en la adolescencia o en la juventud y su incidencia es mayor en los hombres. Por el contrario, las mujeres pueden presentar la enfermedad de forma más leve con lo que su diagnóstico es más difícil. Su incidencia también varía en los distintos grupos raciales.

Dolor nocturno y la pérdida de movilidad en la región lumbar son manifestaciones precoces. Aunque, en la mayoría de los casos los síntomas comienzan en la zona lumbar y sacroileacas, suele afectar también a los segmentos cervical y dorsal de la columna.

Una de las causas más frecuentes de Consulta Médica en general y en las Unidades del Dolor en particular es el dolor de espalda.

Según cálculos estimados el 4% de los ciudadanos sufren dolor lumbar todos los años y más de un 70% de la población sufre por lo menos un episodio de dolor lumbar en su vida.

Se define lumbalgia como la sensación dolorosa circunscrita a la columna lumbar que impide su movilidad normal. Se denomina lumbalgia aguda si dura menos de 3 meses y crónica a partir de este límite temporal cuando se acompaña de intolerancia al esfuerzo, con o sin afección de las extremidades inferiores

En el dolor lumbar es más frecuente (90%) la sintomatología mecánica, que se desencadena con la movilización de la columna y desaparece con el reposo. Al contrario, la sintomatología inflamatoria es continua, persistente e intensa y no mengua con la inmovilidad. Dentro de ésta, el dolor insidioso, constante, intenso y desesperante que se incrementa con la inmovilidad e impide el sueño sería característico del dolor neoplásico.

La artritis gotosa es un trastorno del metabolismo de las purinas, derivados de las proteínas. Cuando hay una sobreproducción y éstas se acumulan y no se canalizan en la vía adecuada, se presenta una acumulación del ácido úrico, el cual se puede depositar en diversos sitios menos en la sangre, éste siempre se deriva hacia el riñón o hacia las articulaciones, de tal suerte que puede generarse una nefritis por ácido úrico, lo cual condiciona evidentemente a cálculos urinarios o cristales urinarios, o se deriva hacia las articulaciones, presentándose lo que se llama una artritis gotosa.

La inflamación articular puede volverse crónica y deformante tras ataques repetidos. Casi el 20% de los afectados de gota desarrollan cálculos renales.

La bursitis y/o tendinitis, es la inflamación de un tendón (inserción del músculo en el hueso) o de una bursa (pequeñas bolsas que facilitan los movimientos de los músculos y tendones sobre el hueso). Ambas estructuras están junto a las articulaciones y por ello su inflamación aparece con síntomas de dolor de las articulaciones.

Los síntomas son el dolor y la incapacidad de movimientos en la articulación situada junto al tendón o bursa afectados. Se suele inflamar la zona y las áreas más frecuentemente afectadas son los codos, hombros, pies, tobillos, rodillas, caderas, muñecas, y dedos.

La inflamación se debe a: sobrecarga de la zona (lesiones) por ello cuando cede el cuadro agudo no deja lesiones residuales.

La artritis psoriásica (AP) es una enfermedad de las articulaciones que se presenta en el 10-20% de los enfermos que padecen psoriasis en la piel, lo que le confiere unas características peculiares en cuanto a evolución y pronóstico. La lesión articular es inflamatoria, es decir, con dolor, hinchazón, calor, dificultad de movimiento de la articulación inflamada y a la larga posibilidad de deformación.

Es una enfermedad crónica, que evoluciona irregularmente a lo largo de la vida, con épocas de inactividad y épocas de inflamación y dolor.

La forma de manifestarse es diferente para cada individuo, habiéndose establecido cinco formas:

- 5 1. Artritis oligoarticular asimétrica, que afecta a unas pocas articulaciones de las extremidades. Es la forma más frecuente.
2. Artritis que afecta principalmente a las interfalángicas distales de las manos.
3. Artritis simétrica similar a otra enfermedad articular llamada artritis reumatoide.
4. Artritis mutilante, que es muy rara, aunque destructiva y deformante.
- 10 5. Artritis que afecta a la columna y articulaciones de la pelvis o sacroileacas de forma similar a otra enfermedad reumática llamada espondilitis anquilosante.

El inicio de la artritis psoriásica suele ocurrir entre los 30 y los 50 años, y puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, incluso a niños.

- Los síntomas articulares son comunes a cualquier tipo de artritis: Dolor, calor,
- 15 enrojecimiento, incapacidad de movilizar la articulación y, en ocasiones, deformación de la misma. Cualquier articulación puede estar afectada, desde la de la mandíbula hasta la del dedo pequeño del pie (ambas muy frecuentes). Si la inflamación ha tenido lugar en la columna, preferentemente en la unión lumbar con la pelvis (las articulaciones sacroileacas), uno de los síntomas más dominantes es el dolor nocturno, en la región de las nalgas, que
- 20 hace levantar al paciente de madrugada, tras haber dormido 4 o 5 horas. También es frecuente el dolor en los talones al levantarse y dar los primeros pasos, así como el dolor punzante en tórax con la respiración profunda. Otra manifestación articular es la rigidez de más de media hora de duración al levantarse por la mañana. Es difícil abrir y cerrar las manos; con el movimiento, la articulación parece como si estuviesen oxidadas y cuesta
- 25 hasta coger el cepillo de dientes.

Afecta aproximadamente a 2-3% de la población mundial: 25 a 34% de estos pacientes tiene artritis psoriásica. En más de 80% de los pacientes se manifiesta primero la enfermedad cutánea, y los síntomas de la psoriasis preceden 10 años, en promedio, a la artritis psoriásica.

El dolor tiene una alta prevalencia y un gran impacto individual, familiar, laboral, social y económico.

Se ha observado científicamente que una prevalencia alta de exceso de peso (obesidad y sobrepeso) en sujetos con osteoartrosis de rodilla, empeora el cuadro clínico generando mayor dolor y deterioro funcional.

Por otro lado, el síndrome metabólico, cuya importancia es clara como factor de riesgo cardiovascular, es altamente prevalente en algunas enfermedades reumáticas autoinmunes según diversos estudios, ya que se ha encontrado en 35% de los pacientes con espondilitis anquilosante y 36.2% de los pacientes con síndrome antifosfolípido primario

Las enfermedades reumáticas, por otro lado, no son exclusivas de los adultos. Entre las entidades que afectan desde la infancia destacan: la artritis reumatoide juvenil y las espondiloartropatías juveniles; ambas se presentan en edades tempranas que de no tratarse a tiempo, tienen repercusiones muy severas como deformidades articulares, incapacidad funcional y diversos grados de invalidez con deterioro en la calidad de vida y de su desempeño dentro de la sociedad que continúan hasta la edad adulta.

Es interesante cómo las enfermedades reumáticas en general son más frecuentes que otras patologías mejor conocidas por la población. Al ser el dolor la principal manifestación inicial, es posible y muy probable que el paciente afectado recurra a la automedicación de analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos tanto esteroideos de uso común, antes de solicitar atención médica especializada. Existirán complicaciones si el médico de primera instancia no hace un adecuado diagnóstico o no refiere al especialista indicado. El retraso en el inicio del tratamiento es probable que empobrezca el pronóstico funcional del paciente y, por ende, se pueden generar altas tasas de incapacidad temporal e invalidez; altos costos por atención médica; costos elevados por productividad perdida; deterioro de la calidad de vida y en el peor de los casos la muerte del paciente prematura.

Ante la disyuntiva previa, el recurrir a la estrategia de combinar productos existentes y efectivos como monofármacos, es exitoso al permitir aprovechar la complementariedad en

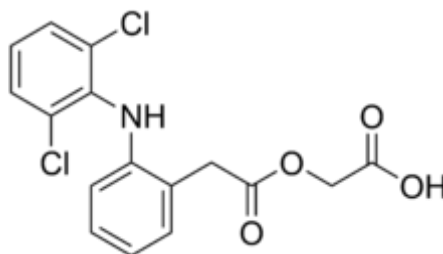
sus mecanismos de acción, con la intención de mejorar su seguridad clínica y obtener mejor beneficio terapéutico.

Entre los grupos de ingredientes activos para el control o tratamiento de las enfermedades asociadas al dolor se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, los cuales son uno de los grupos de fármacos más prescritos a nivel mundial. Los AINES son útiles en el dolor reumático, tanto en enfermedades inflamatorias como degenerativas, también se usan con frecuencia en enfermedades no reumáticas como la migraña, dolor dental y en general en cualquier proceso doloroso debido a su efecto analgésico. Además, estos ingredientes activos son útiles como antitérmicos. Cabe destacar que en los últimos años se ha demostrado un efecto de prevención del cáncer de colon con estos AINES. El uso de estos en la población general está muy extendido, incluso como automedicación, dado que con frecuencia se consiguen sin receta ni control médico, con el riesgo potencial de aparición de efectos secundarios.

De los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran los siguientes ingredientes activos: ácido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina, fenilbutazona, indometacina, tolmetin, sulindaco, acetaminofeno, diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, ácido mefenámico, meclofenamato, celecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

De los ingredientes activos anteriores, el aceclofenaco posee propiedades analgésicas y antipiréticas. A nivel experimental, inhibe la formación de edema y del eritema, independientemente de la etiología de la inflamación. El estudio de sus mecanismos de acción, tanto en animales como en humanos, muestra que el aceclofenaco inhibe la formación de prostaglandinas y leucotrienos mediante una inhibición reversible de la ciclooxigenasa.

El aceclofenaco tiene como nombre químico: Ácido 2-[2-[2-[(2,6-diclorofenil) amino]fenil]acetil]oxiacético; y se representa mediante la siguiente molécula (I):



Descrito por primera vez en la patente norteamericana US 4,548,952 el cual tiene propiedades antiinflamatorias y anestésicas.

El otro grupo de ingredientes activos como antiinflamatorios son los corticoesteroides que además presentan propiedades inmunosupresoras. Los corticoides, son un grupo de ingredientes activos que son masivamente empleados desde hace tiempo por los más diversos especialistas ya que son altamente eficaces y producen beneficios bien conocidos en numerosas situaciones clínicas. Sin embargo, cabe destacar que muchos de los usos de los corticoides son empíricos, sin que se haya estudiado su mecanismo de acción, la dosis eficaz, o su eficacia clínica. Entre el grupo de corticoesteroides se encuentran los ingredientes activos: Hidrocortisona o cortisol, cortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort, fludocortizona, triamcinolona, parametasona, betametasona y dexametasona.

Los corticoides pueden ser administrados por diferentes vías. Es importante conocer las ventajas y limitaciones de cada una de ellas. La mala elección de la vía suele implicar un mayor iatrogenismo, mayores costes y menor eficacia terapéutica. En ocasiones se puede desear aplicar los corticoides localmente, mientras que en otras circunstancias se busca un efecto sistémico.

Los corticoides Poseen una estructura esquelética común, el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno, con 17 átomos de carbono dispuestos en 4 anillos. Determinadas modificaciones aumentan la potencia: dobles enlaces en C1-C2, halogenización en C6, C9, adición de grupos hidroxilo o cadenas carbonatadas como acetónidos, valeratos y propionatos.

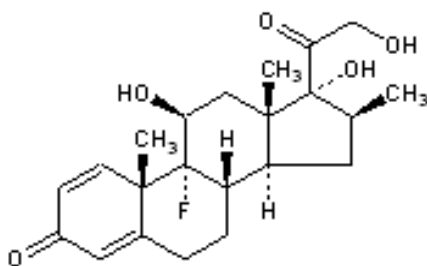
Las modificaciones de esta estructura primaria posibilitan la producción de compuestos de variada potencia y toxicidad.

Su mecanismo de acción es intracelular: una vez dentro del citoplasma, hay unos receptores intracitoplasmáticos específicos, en los que estos fármacos son transportados al núcleo, donde se unen a la región del «ADN elemento de respuesta al corticoide», lo que inhibe o estimula la transcripción genética adyacente y regula el proceso inflamatorio.

- 5 Para lograr la utilidad tópica, se deben alcanzar concentraciones adecuadas en la epidermis sin llegar a obtener un nivel sérico alto. Tras su aplicación, generan un reservorio cutáneo, por lo que teóricamente no es necesario aplicarlos más de una vez al día o incluso cada dos.

La potencia antiinflamatoria de un corticoide tópico se mide por su capacidad de producir vasoconstricción cutánea y sirve para realizar una escala proporcional a su potencia relativa (test de Stoughton). Así, su efectividad está en relación con la potencia, al igual que sus efectos secundarios. En general, los derivados fluorados (betametasona, fluocinolona, etc.) son más potentes que los no fluorados.

La betametasona tiene como nombre químico: (11 β ,16 β)-9-Fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona y se representa mediante la siguiente molécula (II):



Descrita por primera vez en la patente norteamericana US 3,053,865 describiendo sus propiedades antiinflamatorias y con efecto especialmente para el tratamiento de la artritis, además se describe más específicamente en la patente norteamericana US 3,104,246 con su proceso de preparación.

La betametasona reduce la inflamación al inhibir la liberación de hidrolasas de los leucocitos, evitando así la acumulación de macrófagos en el lugar de la inflamación. La administración de betametasona interfiere con la adhesión leucocitaria a las paredes de los

capilares, y reduce la permeabilidad de la membrana de los capilares, lo que ocasiona una reducción del edema. Además, la betametasona reduce la liberación de moléculas que promueven la inflamación, como la histamina y quininas (IL-1, IL-6, TFN-alfa), e interfiere con la formación de tejido fibroso.

- 5 Los efectos antiinflamatorios de los corticoides en general se deben a sus efectos sobre las lipocortinas, proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2. Las lipocortinas controlan la síntesis de potentes mediadores de la inflamación como los leucotrienos y las prostaglandinas, pues inhiben la síntesis de su precursor, el ácido araquidónico:

9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16- trimetil-

- 10 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-3-

La betametasona es un compuesto con potente actividad glucocorticoide y en cambio, de baja actividad mineralocorticoide; 0.75 mg de betametasona es equivalente en actividad antiinflamatoria con respecto a 5 mg de prednisolona. Es el 17, 21-dipropionato éster de betametasona.

- 15 La betametasona es un polvo blanquecino-cristalino inodoro, insoluble en agua, se absorbe rápido en el tracto gastrointestinal, pero también se absorbe por la piel, se distribuye a todos los tejidos del cuerpo, se liga a las proteínas del plasma en mayor cantidad a la globulina, tiene una vida media prolongada de 72 horas con una dosis equivalente de 0.75 mg; es metabolizada en el hígado y en los riñones y es excretada en la orina. Los efectos de la
- 20 betametasona sobre el sodio y el agua son menores que con la prednisolona o prednisona.

Para cubrir un problema antiinflamatorio, es necesario un tratamiento eficaz que proporcione el efecto necesario para dicho problema, con menor dosis de la comúnmente usada, en menor tiempo y con menos efectos adversos. Por lo que la presente invención comprende la combinación de aceclofenaco y betametasona para el tratamiento del dolor

25 reumático y dolor postquirúrgico.

Datos clínicos y experimentales soportan el potencial de combinar dos o más fármacos. Estas combinaciones han demostrado eficacia analgésica y en menor perfil de efectos adversos que cualquiera de los fármacos administrados por separado. Combinar fármacos

que actúan a diferentes niveles con distintos mecanismos farmacológicos de acción, puede proporcionar beneficios potenciales como:

- Aumentar la eficacia analgésica, a través de la interacción sinérgica o aditiva.
- Ampliar el espectro analgésico: los opioides reducen la selectividad a estímulos independientes al dolor y los fármacos adyuvantes disminuyen la selectividad a estímulos evocados por dolor.

Por lo que la combinación permite.

- Disminuir la dosis del fármaco (opioide, AINES, relajante muscular, etcétera.)
- Disminuir los efectos adversos.

10 Dadas las múltiples vías involucradas en la percepción del dolor, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Americana del Dolor han recomendado la combinación terapéutica. Así, disminuyendo las dosis de analgésicos se logra una mejor tolerancia por parte del paciente.

Cuando dos fármacos se administran juntos, sus efectos pueden ser:

- 15 a) Aditivos, que corresponde a la simple suma de los efectos que producen cada fármaco en forma individual.
- b) Subaditivo, también llamado antagónico y que corresponde a un efecto menor que la simple suma de cada agente por separado.
- c) Sinérgico o supraaditivo, que es un efecto mayor, que la suma de los efectos separados de cada droga.
- 20 d). Potenciación. Resulta del uso de un analgésico con otro fármaco no analgésico y cuya combinación resulta en mayor efecto del observado cuando sólo se emplea el analgésico.

Es evidente que asociar fármacos que produzcan sinergismo o potenciación, presentan un más promisorio uso en el tratamiento de dolor, y si a ello se agrega que normalmente sinergismo va acompañado de significativa disminución de dosis y posiblemente de las reacciones adversas, por lo que la exploración de drogas al ser aplicadas conjuntamente y estas produzcan una interacción sinérgica es de alto interés en farmacología.

25 En el estado de la técnica las patentes US 7,070,765 y US 7,078,019 describen un aerosol y método de administración vía inhalación de compuestos esteres como el aceclofenaco, la

betametasona entre otros compuestos mencionados, caracterizado porque el compuesto presenta menos del 10% de productos de degradación en peso, y un diámetro aerodinámico mediano de masa de menos de 5 micrómetros; la patente US 8,361,492 describe un sistema de administración de fármacos que comprende: una lente de contacto de fibras electrohiladas incorporadas en una lente de polímero; en el que las fibras electrohiladas se preparan electrohilando una solución de polímero en una esterilla de fibras, aplicando un tratamiento de reticulación a la esterilla de fibras, y aplicando un revestimiento de polímero a la esterilla de fibras; y al menos un fármaco terapéutico seleccionado de aceclofenaco o betametasona u otros compuestos; la patente US 9,597,527 describe un sistema dérmico en forma de parche transdérmico que comprende al menos una fuente de luz que emite irradiación infrarroja con una emisión máxima de 700 nm a 3mm seleccionados de diodos orgánicos emisores de luz, diodos emisores de luz polimérica y al menos un ingrediente farmacéuticamente y/o cosméticamente activo seleccionado de aceclofenaco y betametasona para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor agudo y crónico, dolor muscular, rigidez articular, tensión y rigidez muscular, trastornos del estado de ánimo, menopausia, osteoporosis, angina, lesiones agudas, artritis, adicción a la nicotina, infecciones virales, inflamación, tumores y cáncer; la patente MX 348595 se refiere a un sistema trifásico sólido de liberación retardada y/o liberación prolongada y/o liberación modificada y/o liberación inmediata, de al menos tres capas para la formación de al menos una unidad de dosificación, donde cada capa comprende como ingredientes farmacéuticos activos, al menos un agente corticosteroide del tipo betametasona y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo del tipo aceclofenaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar la inflamación y el dolor corporal.

La presente invención se caracteriza porque proporciona una composición que comprende la combinación de aceclofenaco con betametasona en forma de semisólido o solución, no reportada en el estado de la técnica. La ventaja potencial de utilizar la terapia de dicha combinación es que los efectos analgésicos pueden ser maximizados, mientras que la incidencia de efectos adversos es minimizada.

Con el uso de esta combinación de medicamentos, se ofrece un sinergismo analgésico, lo que permite una reducción en las dosis requeridas y una disminución de efectos adversos.

OBJETO DE LA INVENCION

Ofrecer una nueva opción terapéutica para el control y tratamiento del dolor reumático y dolor postquirúrgico, que logre reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Lo anterior se lleva a cabo mediante la estrategia de la combinación de
5 aceclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables con betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato, lo que genera una interacción sinérgica, incrementándose su potencia terapéutica, inicio de acción y reducción de eventos adversos.

Dicha combinación mejora la terapéutica ofreciendo beneficios como lo son: mayor
10 efectividad y mayor potencia terapéutica, en el momento de su aplicación con el objeto de lograr efectos terapéuticos localizados para el tratamiento del control del dolor de afecciones reumáticas y postquirúrgicas; además de disminuir significativamente la probabilidad de efectos colaterales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Curso temporal de formalina (promedio de 6 ratas).

Figura 2. Efecto de la administración intramuscular de aceclofenaco sobre la conducta dolorosa inducida por formalina.

- 5 Figura 3. Efecto de la administración intramuscular de betametasona sobre la conducta dolorosa inducida por formalina.

Figura 4. Efecto de la coadministración intramuscular de la mezcla de aceclofenaco con betametasona sobre la conducta dolorosa inducida por formalina.

Figura 5. Isoblograma de aceclofenaco con betametasona.

- 10 Figura 6. Curva Dosis Respuesta de aceclofenaco combinado con betametasona 0.05 mg/Kg im al graficar los efectos antinociceptivos globales como ABC de los cursos temporales correspondientes contra las dosis administradas de aceclofenaco. Se grafica la media $\pm$ error estándar.

- 15 Figura 7. Curva Dosis Respuesta de aceclofenaco combinado con betametasona 0.5 mg/Kg im al graficar los efectos antinociceptivos globales como ABC de los cursos temporales correspondientes contra las dosis administradas de aceclofenaco. Se grafica la media $\pm$ error estándar.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- La presente invención se refiere a la novedosa composición farmacéutica de administración inyectable, conteniendo al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo como lo es el aceclofenaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un agente corticosteroide como lo es la betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato donde dichos ingredientes farmacéuticos activos proporcionan efectos sinérgicos en el momento de su aplicación con el objeto de lograr efectos terapéuticos localizados para el tratamiento del control del dolor en las formas localizadas de afecciones reumáticas o en el dolor postquirúrgico.
- 5 La formulación sinérgica de aceclofenaco con betametasona, por vía inyectable ya sea intramuscular o intravenosa, pretende acelerar su distribución sistémica al máximo y proveer un efecto analgésico y antiinflamatorio local, rápido y eficaz.
- La combinación de aceclofenaco con betametasona, es un recurso terapéutico efectivo en pacientes con dolor en las formas localizadas de afecciones reumáticas, así como en
- 15 pacientes con operaciones postquirúrgicas, con un perfil de eventos adversos mínimo o inexistente, y una acción local analgésica y antiinflamatoria importante, por lo que está considerada para los tratamientos del dolor postoperatorios en pacientes, así como disminuir o evitar el dolor gástrico producido por dichos activos.
- El uso concomitante de los glucocorticoides como es el caso de betametasona junto con
- 20 antiinflamatorios no esteroideos (aceclofenaco) provee un efecto aditivo terapéutico que permite lograr un impacto favorable significativo a nivel poblacional.
- La presente invención, se ha comprobado con estudios de ensayo en modelo preclínico, que la novedosa combinación de aceclofenaco y betametasona de administración inyectable, manifiesta un fuerte efecto terapéutico sinérgico en el tratamiento del dolor reumático de tipo local o sistémico; motivo por el cual la presente invención tiene como
- 25 objetivo principal el desarrollo de una composición farmacéutica compuesta por la combinación de un agente antiinflamatorio no esteroideo como el aceclofenaco y el agente corticoesteroide como la betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables como fosfato y dipropionato. Dicha combinación se encuentra formulada con excipientes

farmacéuticamente aceptables, misma que está indicada para el control y tratamiento del dolor reumático de tipo local y en pacientes postquirúrgicos.

Una alternativa en la actualidad para incrementar la eficacia de un tratamiento analgésico y reducir de manera importante los efectos secundarios es mediante la administración de forma combinada de dos o más agentes activos, como la combinación farmacéutica sinérgica de administración inyectable que se pretende proteger en la presente invención.

Con la presente invención se pretende ofrecer una nueva opción terapéutica para el control y tratamiento del dolor reumático y postquirúrgico, que logre reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Hoy en día no se han determinado los efectos que puede producir la combinación de aceclofenaco y betametasona de forma inyectable ya sea intramuscular o intravenosa. Por lo tanto, en el presente trabajo se llevó a cabo la determinación y evaluación del efecto antinociceptivo en la combinación de aceclofenaco con betametasona por el método isobolográfico en el modelo de dolor experimental en ratas inducido por formalina.

Método

Animales de experimentación

Se emplearon ratas Wistar macho, de 7 a 8 semanas de edad con un peso de 175-199 gramos. Las ratas tuvieron libre acceso al alimento y agua antes de los experimentos. Todos los experimentos se realizarán de acuerdo con, las Guías sobre Aspectos Éticos para la investigación de Dolor Experimental en animales (IASP, 1983). Cada rata se utiliza solamente una vez y se sacrifican en una cámara saturada con CO₂.

Las ratas fueron mantenidas en un cuarto con ciclos alternos de luz/obscuridad. Los experimentos fueron llevados a cabo durante la fase de luz.

Prueba de la formalina

El modelo de la formalina se lleva a cabo principalmente en roedores. La prueba consiste en la administración subcutánea de formalina (formaldehído en un intervalo de concentraciones que van del 1 al 5%), en un volumen de 20-25 µL en ratones, y 30-100 µL en ratas. La inyección se da generalmente en la superficie dorsal de la pata posterior derecha y los animales son generalmente sacrificados poco después de terminada la prueba. La prueba

de formalina describe diferentes comportamientos, entre los que se encuentran el morder, lamer y sacudir la pata inyectada, siendo este último el parámetro más utilizado para cuantificar el grado de dolor.

- La prueba de formalina en roedores es bifásica. La primera fase (aguda o neurogénica) inicia después de la inyección y dura entre 3 y 5 minutos y se debe a la estimulación directa de nociceptores, principalmente fibras C. La segunda fase (tónica o inflamatoria) inicia 15-20 minutos después de la inyección y dura entre 20 y 40 minutos.

Conducta dolorosa inducida por formalina

- La inyección subcutánea de formalina al 1% produjo la conducta típica de sacudida, caracterizada por el retiro breve y rápido o la flexión de la pata inyectada. El número de sacudidas se graficó en función del tiempo, se obtuvieron gráficas como la que se muestra en la Figura 1. En esta figura se observó el curso temporal después de la inyección de formalina al 1% y se distinguió la conducta bifásica (fase 1 y 2) característica de este modelo.

15 Análisis isobolográfico

- Para la evaluación de las interacciones entre aceclofenaco y betametasona, se usó el método isobolográfico. El isobograma es un método gráfico que se construye ubicando en ambos ejes coordinados los DE (por ejemplo, DE30) de cada droga, en este caso, de aceclofenaco y betametasona al unir ambos puntos obtenemos la línea de aditividad, que ayuda a establecer el tipo de interacción de ambos compuestos en estudio. Para la obtención de las DE30 de cada principio activo se construyen curvas dosis respuestas de estos, administrados por vía i.m. con un mínimo de 6 animales por cada una, de al menos 4 dosis. Las dosis que produce un 30% del efecto máximo (DE30) se calculó mediante análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados de la curva dosis-respuesta. Las interacciones entre los diferentes principios activos, se efectuó coadministrando por vía i.m. aceclofenaco y betametasona. Antes de la prueba los fármacos se diluyeron y se mezclaron para su administración intramuscular. Para cada mezcla de drogas se determinó la dosis que produce un 30% del efecto máximo (DE30), mediante análisis de regresión lineal, de las curvas log dosis-respuesta. Esta dosis se comparó estadísticamente con la dosis que

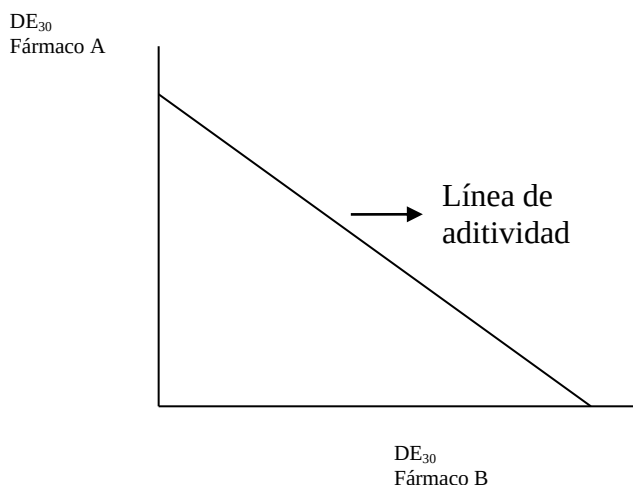
representa teóricamente la simple adición de efectos, que se obtiene de acuerdo a la siguiente fórmula: $DE_{30} \text{ aditividad teórica} = DE_{30} \text{ droga 1} / (P1 + R \times P2)$

Donde R, es la relación de potencia entre las drogas 1 y 2 administradas por si solas; P1, es la proporción de la droga 1 en la mezcla; y P2, es la proporción de la droga 2 en la mezcla.

- 5 De la curva dosis-respuesta de la combinación, se obtiene la DE30 experimental que se ubica sobre un sistema de coordenadas cartesianas que contienen la línea que conecta la DE30 de la droga 1 en la abscisa, con la DE30 de la droga 2 en la ordenada (línea de aditividad simple). La región del gráfico donde se ubica el valor experimental, en relación, al
- 10 es estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de tipo sinérgica (efecto mayor que la suma de los efectos individuales de las drogas); si se ubica próximo a la línea de aditividad y no estadísticamente diferente del valor teórico, la interacción es de simple aditividad (efecto igual a la suma de cada una de las drogas). Por otro lado, si el valor experimental se ubica sobre la línea de aditividad y es estadísticamente diferente del
- 15 teórico, la interacción es de naturaleza subaditiva o antagónica. Al mismo tiempo, el programa, calcula el índice de interacción (I.I.) entre dos fármacos, que se obtiene de la siguiente fórmula:

$$I.I. = DE_{30} \text{ experimental} / DE_{30} \text{ teórica}$$

- Este índice cuando es menor que 1.0 corresponde a una interacción sinérgica; que al
- 20 resultar igual a 1.0 es la interacción aditiva y que al ser mayor que 1.0, es antagónica.



Secuencia experimental

Doce horas antes de iniciar la fase preclínica experimental, se suspendió el alimento, sin embargo, se mantuvo el libre acceso de agua.

Para la construcción de las curvas dosis respuesta de la administración por vía intramuscular (i.m.) de aceclofenaco (10.0, 31.6, 56.2 y 100.0 mg/kg i.m.) 60 minutos antes de la inyección de formalina. Y curvas dosis respuesta de betametasona por vía intramuscular (i.m.) (0.1, 0.31, 1.0 y 3.1 mg/kg i.m.) 60 minutos antes de la inyección de formalina.

Con la obtención de las dosis efectivas treinta (DE30) de cada uno de ellos, para realizar el análisis isobolográfico de la combinación de aceclofenaco y betametasona, se estableció la proporción de aceclofenaco y betametasona tentativamente de 0.5.

Análisis de datos y estadística

Los resultados se expresan como el promedio $\pm$ error estándar (e.e.) de al menos 6 ratas por grupo. Se realizan curvas del número de sacudidas/minuto en función del tiempo. El área bajo la curva (ABC) de los cursos temporales, es una expresión global de la intensidad y duración del efecto, se calcula por el método de trapezoides.

El porcentaje (%) de antinocicepción se determinó mediante la siguiente formula:

$$\% \text{ Antinocicepción} = ((\text{Vehículo-Compuesto}) / \text{Vehículo}) \times 100.$$

El área bajo la curva (ABC) y el porcentaje de antinocicepción se evaluó por el análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba de Tukey y los resultados con una $P < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados

La inyección intraplantar de formalina produjo la conducta típica de sacudidas caracterizada por el retiro breve y rápido o la flexión de la pata inyectada y cuando se graficó el número de sacudidas en función del tiempo se obtuvieron gráficas donde se distingue la conducta bifásica característica de este modelo.

La administración de aceclofenaco por vía intramuscular redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en la fase 2 de la prueba de formalina expresado como él % de antinocicepción, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 17.7 (mg/Kg i.m.), y

un efecto máximo de antinocicepción a una dosis de 31.6 (mg/Kg i.m.), en ambas fases. La DE30 es de 13.472 (mg/Kg i.m.) de acuerdo con la Figura 2.

Por otro lado, la administración de la mezcla de Betametasona por vía intramuscular redujo de manera dependiente de la dosis el número de sacudidas en la fase 2 de la prueba de formalina expresado como el % de antinocicepción, alcanzando diferencia significativa a una dosis de 17.7 (mg/Kg i.m.), y un efecto máximo de antinocicepción a una dosis de 31.6 (mg/Kg i.m.), en ambas fases. La DE30 es de 13.472 (mg/Kg i.m.), Figura 3.

Por lo que, la DE30 y sus respectivos errores estándar que se estimaron a partir de las curvas dosis-% efecto (% de antinocicepción) que se obtuvieron después de la administración intramuscular de aceclofenaco y betametasona.

DE30 y errores estándar de las DE30 estimados después de la administración oral de dosis crecientes de aceclofenaco y betametasona corresponden como a continuación se muestra:

Principio activo	DE30 (mg/Kg, i.m.)	e.e. DE30
Betametasona	13.4722	3.1244
Aceclofenaco	1.8662	0.1605

De la coadministración i.m. de la mezcla de aceclofenaco con betametasona, se relacionaron a las dosis mostradas conforme a la Figura 4 a partir de los valores DE30 de ambos fármacos.

Con el análisis isobolográfico de la administración intramuscular de la mezcla de aceclofenaco con betametasona, se determinó que la interacción entre ambos compuestos es sinérgica de acuerdo a los resultados de la siguiente tabla y mostrados gráficamente en la Figura 5.

DE30 (mg/Kg i.m.) en la combinación experimental	DE30 (mg/Kg, i.m.) en la combinación teórica	Indice de interacción
2.556±0.246	7.669±1.564	0.333±0.075

Mediante el análisis isobolográfico fue posible demostrar la sinergia de la combinación aceclofenaco con betametasona con un índice de interacción (I.I.) en la administración intramuscular de 0.333. Debe tenerse en cuenta que los I.I. menores de 1.0 implican

sinergia de los componentes y reflejan el nivel de reducción en las dosis es éstos para alcanzar el efecto de prueba del 30% del efecto máximo. Cabe destacar que el I.I índice observado fue en la combinación intramuscular fue el mismo ya que no se presentaron diferencias estadísticas entre estos valores, así como recordar que se trata de un modelo de dolor con sustrato de tipo inflamatorio agudo para lo cual se observó mejor efecto en esta etapa (fase 2).

Esto puede implicar en la clínica menos efectos indeseables, o mayor seguridad clínica en procesos que requieran su prescripción por cortos periodos.

Dicho método permitió determinar el tipo de interacción que existe al combinar aceclofenaco con betametasona, dos fármacos que comparten el mismo efecto farmacológico y en el que se empleó un menor número de animales en la parte preclínica experimental, así como el tiempo de experimentación. Con esta técnica se pudo comparar la equiefectividad de las dosis de los fármacos cuando son administrados de manera individual con respecto a su administración de manera combinada. Por lo tanto, la administración de aceclofenaco con betametasona produjo potenciación de su efecto antinociceptivo.

Cabe destacar que las curvas de dosis respuesta de aceclofenaco con betametasona 0.05 mg/Kg i.m.(Figura 6) y de aceclofenaco con betametasona 0.5 mg/Kg i.m. (Figura 7) lograron demostrar que surten efecto mejorado antinociceptivo o analgésico de aceclofenaco con dosis-dependiente y con buenos efectos, además se demostró que con la dosis de 0.5 mg/Kg i.m. se elevó importantemente el efecto antinociceptivo de aceclofenaco en comparación con la dosis 0.05 mg/Kg i.m.; por lo que se detectaron combinaciones que requieren mucho menor dosis de cada compuesto (hasta 30 veces menos) y que generan efectos de potenciación importantes.

La presente invención está desarrollada para ser administrada por vía inyectable, intramuscular o intravenosa, con menor dosis, mayor potencia terapéutica y reducido riesgo de eventos adversos.

EJEMPLOS

A continuación, se describe de manera no limitativa a manera de ejemplo, algunas

composiciones farmacéuticas:

Ejemplo 1: Composiciones para administración intramuscular e intravenosa.

Aceclofenaco
Betametasona o sus sales farmacéuticamente aceptables de fosfato o dipropionato
Excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable

- La presente invención puede ser representada en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o características esenciales. Las modalidades descritas serán consideradas en todos los aspectos, únicamente como ilustrativas y no como restrictivas. Por lo tanto, el alcance de la presente invención se indica por medio de las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior. Se abarcarán dentro de su alcance, todos los cambios que vienen dentro del significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones.
- De manera integral, la presente invención proporciona las siguientes ventajas:
1. La administración intramuscular de aceclofenaco y betametasona producen un efecto antinociceptivo de manera dependiente de la dosis en la segunda fase de la prueba de la formalina en rata.
 2. Con el análisis isoblográfico se demostró que la presente combinación inyectable produce potenciación del efecto antinociceptivo.
 3. La presente combinación de forma inyectable intramuscular o intravenosa es útil para ser aplicada en la terapéutica en pacientes con dolencias reumáticas y postquirúrgicas.